

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2.127.005
(A utiliser pour le classement et les communications de reproduction)
(21) N° d'enregistrement national 72.01413
(A utiliser pour les paiements d'annuités, les demandes de copies officielles et toutes autres correspondances avec l'INPI)

(13) DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 17 janvier 1972, à 14 h 47 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. - «Listes» n. 41 du 13-10-1972.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k X/00/A 23 g 3/00; A 61 k 7/00.
- (71) Déposant : WARNER LAMBERT COMPANY, résident aux États-Unis d'Amérique.
- Titulaire : *idem* (71)
- (74) Mandataire : Mar-Roger Hirsch, Conseil en brevets, 111-113, rue de Reuilly, Paris (12).
- (54) Compositions réductrices.
- (72) Invention de : Thomas F. McNamara et Howard Rubin.
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle : Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 20 janvier 1971, n. 108.212 aux noms de Thomas F. McNamara et Howard Rubin.

On a découvert que les qualités des collutoires, menthes, parfums pul-
vrisés pour haleines et pâtes dentifrices permettant de masquer les odeurs, sont
améliorées d'une façon inattendue par l'addition d'un ou plusieurs corps d'un
groupe sélectionné de composés réodorants. On a constaté, jusqu'à présent,
5 que ces composés, que l'on appelle réodorants, sont constitués par des terpènes
et ils se distinguent par leur capacité à accroître l'efficacité de masquage des
odeurs d'autres composés lorsque ces premiers sont présents en des quantités
mineures.

Les propriétés de masquage des odeurs ou propriétés désodorisantes des
10 parfums et arômes sont bien connues. Les huiles de fleurs sont dotées de pro-
priétés de masquage des odeurs bien connues mais lorsqu'on les utilise seules,
elles donnent lieu à des sensations étranges et souvent désagréables. Il est
évident, par conséquent, que tous les parfums ou arômes ne sont pas nécessaire-
ment esthétiquement acceptables en ce qui concerne la réduction des mauvaises
15 odeurs et qu'ils peuvent même d'ailleurs ne pas être capables de les réduire de
quelque degré que ce soit.

Les composés réodorants s'étant avérés acceptables, jusqu'à présent, en vue
de leur utilisation dans les compositions de la présente invention comprenant
l'alpha-ionone, l'alpha-méthyl ionone, le citral, le formate de néronyle et
20 l'acétate de géranyle, lesquels sont des terpènes. Cependant, d'autres compo-
sés sont sous étude lesquels, bien qu'ils ne soient pas chimiquement apparentés,
sont dotés de propriétés réodorantes certaines telles que définies ci-dessus.
Il a été déterminé, en outre, que quelques terpènes seulement sont dotés de qua-
lités réodorantes bien que de nombreux terpènes, lorsqu'on les utilise en fortes
25 concentrations, peuvent être désignés comme parfums et arômes.

La détermination des propriétés réodorantes de diverses substances a été
effectuée à la fois in vivo et in vitro. Les résultats obtenus lorsqu'on utilise
les deux procédés permettent d'obtenir une bonne corrélation en ce qui concerne
la mesure des propriétés réodorantes. On a utilisé la méthode organoleptique
30 pour mesurer le pouvoir réodorant dans chaque cas, c'est-à-dire, on a utilisé
des jury composés de personnes expérimentées, en ce qui concerne de telles dé-
terminations, en vue d'évaluer l'efficacité des compositions renfermant de faibles
quantités de composés éprouvés pour leurs propriétés réodorantes par estimation
de l'intensité et de la qualité de certaines odeurs.

35 De nombreuses évaluations ont été effectuées à l'aide de techniques in vitro
en vue de sélectionner d'éventuels composés réodorants. Un procédé permettant
d'exécuter de tels essais a été mis au point en vue d'évaluer ces composés ainsi

que leur effet masquant vis-à-vis de sources puissantes d'odeur telles que de la salive ayant été incubée par vieillissement dans un tube à essai, de l'oi-
gnon, de l'ail et de la fumée de tabac. La salive incubée présente la mauvai-
se odeur caractéristique et typique se manifestant dans la bouche et que l'on
5 appelle généralement mauvaise haleine.

On prépare la salive incubée de la manière suivante :

On recueille de la salive complète de donneurs choisis au hasard, que l'on réu-
nit et introduit dans des tubes à essai (tubes de 10 cc) et incube à 37°C pen-
dant 18 heures. On refroidit les tubes et les bouche.

10 On prépare de l'huile d'oiignon, disponible dans le commerce, sous forme
d'un concentré odoriférant comme suit : 2 cc d'éthanol à 95%; 2cc de produit
connu sous la dénomination de Tween 80; 0,1 cc d'huile d'oiignon; eau q.s.p.
100 cc de concentré. On utilise cette solution mère pour la préparation de
solutions d'huile d'oiignon diluées renfermant 0,5 cc de solution-mère + 249,5 cc
15 d'eau.

On prépare une solution-mère de concentré d'huile d'ail naturelle comme
suit :

2,0 cc d'éthanol à 95%
2,0 cc de polysorbate 80
0,05 cc d'huile d'ail
20 eau q.s.p. 200 cc

On utilise 5 cc de ce concentré avec 245 cc d'eau pour préparer les solu-
tions utilisées dans les essais.

On obtient l'odeur de la fumée de tabac en faisant barboter la fumée pro-
venant de 12 cigarettes dans 400 cc d'éthanol aqueux à 5%.

25 On a considéré deux facteurs comme étant significatifs pour la définition
d'un réodorant : la concentration étalonée d'un réodorant exigée pour masquer
une odeur et la volatilité du composé réodorant. Cette dernière considération
est basée sur la possibilité que la source de mauvaise odeur est plutôt masquée
30 que détruite par le réodorant antagoniste. Par conséquent, l'efficacité du réo-
dorant est fonction, en partie, de sa capacité à se volatiliser de façon compé-
titive avec la mauvaise odeur, quelle qu'elle soit, susceptible de se trouver
présente.

On a déterminé les facteurs de concentration et de volatilité effectives
pour divers composés réodorants éventuels. On détermine la concentration effec-
35 tive d'un réodorant de la manière suivante :

On introduit 1 cc de la matière malodorante étalonée décrite précédemment
dans cinq bouteilles bouchées et ensuite, 1, 2 3, 4 ou 5 cc des compositions
réodorantes à évaluer. Un jury d'essai indique quels échantillons sont encore
40 malodorants et à quel degré, ainsi que ceux qui sont dépourvus d'odeur.

Les essais qui indiquent une région aux environs de laquelle l'odeur semble être masquée sont raffinés d'une façon supplémentaire par l'addition de réodorant à des échantillons comparables de 1 cc par incréments de 0,2 cc en commençant à la concentration immédiate précédente, à laquelle la mauvaise odeur était encore perceptible, en vue de déterminer la concentration à laquelle la mauvaise odeur est masquée. Cette valeur correspond au nombre de cc de solution de réodorant nécessaire pour vaincre la mauvaise odeur particulière.

Un second facteur que l'on considère dans la sélection de composés réodorants éventuels est celui de la volatilité. Des essais sont pratiqués sur des composés en combinaison avec des sources connues de mauvaises odeurs en vue de déterminer si, sous des conditions aussi équivalentes que possible, des quantités efficaces de réodorant atteignent les narines par comparaison à des mauvaises odeurs particulières. Des juries évaluent les combinaisons de mauvaise odeur et de réodorant en notant le temps en minutes et en 1/100^{ème} de minutes estimé nécessaire au masquage de la mauvaise odeur par le composé réodorant. Cette épreuve ne peut être effectuée que pendant 10 minutes au maximum.

On multiplie les deux valeurs numériques obtenues en opérant suivant les procédés ci-dessus. Les composés donnant lieu à une valeur réodorante de 50 ne sont pas dotés d'une activité réodorante telle que définie dans le présent mémoire.

La méthode d'obtention de cette valeur réodorante est indiquée dans le tableau hypothétique suivant où l'on a présenté les résultats de la dilution d'une source de mauvaise odeur avec une solution réodorante et de la neutralisation d'une mauvaise odeur par une vapeur provenant d'un réodorant :

	Dilution	Mélange de vapeurs	Valeur réodorante
Composé A	1,6	5,0	8,0
Composé B	2,0	10,0	20,0
Composé C	0,5	1,66	0,83
* Le temps est indiqué en minutes et en centièmes de minutes. (Exemple : 1 minute 15 secondes correspond à 1,25 minutes).			

Cette conception de propriétés réodorantes marque un nouveau point de départ en ce qui concerne le développement de méthodes d'atténuation destinées à

résoudre les problèmes de masquage d'odeurs et d'amélioration au moins esthétique que des odeurs d'huile. Il est évident également, lorsque l'on considère les essais de sélection indiqués ci-dessous, que les composés de la présente invention sont également dotés de qualités permettant de surmonter leur inclusion dans des aérosols rafraîchissant d'intérieurs et autres compositions destinées à combattre des odeurs indésirables.

On a choisi le chiffre 50 comme valeur réodorante correspondant à des composés sans activité réodorante appréciable; un chiffre d'environ 30 correspond à une activité réodorante éventuelle, d'une valeur réodorante suffisamment faible pour justifier des études supplémentaires et toute valeur sensiblement inférieure correspond à une activité incontestable.

Dès que l'idée directrice portant sur les réodorants a été formulée, on a supposé qu'il suffirait de choisir des parfums et arômes évidents comme réodorants probables. Il n'en a pas été ainsi. Il ne s'est manifesté aucune corrélation perceptible entre les composés ayant une odeur agréable par eux-mêmes et leur efficacité en tant que réodorants. Plusieurs composés éprouvés étaient non seulement dépourvus de toute efficacité réodorante mais ont donné lieu, lors de leur utilisation en vue de masquer des odeurs désagréables, à une odeur résultante pire que l'odeur désagréable originale.

A titre d'exemple de cette observation, on peut citer le cas de la salive ayant été incubée et mélangée individuellement avec l'aldéhyde cinnamique et l'ambrettolide, lesquels possèdent tous deux des arômes agréables mais qui en combinaison individuellement avec de la salive incubée donnent lieu à une odeur plus désagréable que la salive incubée seule. D'autres composés d'arôme léger à neutre ont manifesté, d'une façon inattendue, des qualités réodorantes exceptionnelles lors de leur épreuve. Soixante sept possibilités ont été sélectionnées et on a noté que onze d'entre elles étaient dotées d'un pouvoir réodorant suffisant pour justifier des expériences supplémentaires, les cinq composés de la présente invention s'étant avérés des réodorants supérieurs.

Un échantillonnage de divers terpènes est présenté ci-dessous. Les valeurs réodorantes ont été obtenues suivant les procédés décrits ci-dessus.

Il est évident, lorsque l'on compare les résultats, que les homologues adjacents ne présentent pas nécessairement un rapport avec le pouvoir réodorant.

Les demandereses ne désirent pas être liées à une explication quelconque du phénomène du pouvoir réodorant, mais on peut théoriser que cette propriété d'un composé provient soit d'une capacité de blocage des sites récepteurs d'odeurs de l'épithélium olfactif ou des faibles seuils olfactifs du composé et éventuellement d'une combinaison de ces deux facteurs. Ce dernier facteur est

à la base de la facilité de détection du composé réodorant lorsque celui-ci est présent en combinaison avec d'autres odeurs.

VALEUR REODORANTE				
Réodorant	Composé malodorant			
	Saliva	Oignon	Ail	Tabac
Formiate de néranyle	12,21	4,87	18,00	5,50
Acétate de néranyle	6,24	5,40	40,00	-----
Propionate de néranyle	43,00	50,00	50,00	50,00
Butyrate de néranyle	32,26	38,25	42,00	50,00
Géranol	33,44	50,00	50,00	50,00
Citral	16,17	7,36	13,22	14,50
Alpha-Ionone	3,75	0,50	1,22	1,80
Méthyl Ionone	6,20	-----	-----	-----
Bêta-Ionone	50,00	-----	-----	-----

D'autres essais sur des sujets humains présentant des problèmes de mauvaise haleine ont été effectués en utilisant l'alpha-ionone comme réodorant. On a fait appel à un jury composé de cinq juges expérimentés afin de contrôler l'haleine des participants. Les participants sont tenus hors de vue des juges et leur haleine est envoyée vers les narines du juge au moyen d'un tube de verre cylindrique normalisé. Les échantillons sont administrés à des intervalles d'au moins 90 secondes afin d'éviter toute fatigue olfactive.

Les méthodes in vivo ont été raffinées en pratiquant des jugements multiples et jumelés doubles. Pour ces derniers, un sujet que l'on vient d'évaluer est présenté une seconde fois aux juges sans que ceux-ci puissent connaître son identité, et on compare les deux évaluations. Dans 85% environ des estimations le classement des juges est identique ou à 1 point près par rapport au classement précédent sur une échelle de classement allant de 1 à 9.

Trois cent onze sujets ont été examinés en utilisant trois bases de parfums incorporés dans des bases de collutoires classiques comprenant un ou trois parfums, à savoir, le parfum 1, du jus d'orange et de la menthe. On a utilisé ces

trois formulations telles quelles et avec des additions de quantités mineures d'alpha-ionone s'élevant à 100, 500 et 1000 parties en poids par million.

On a établi une valeur de base de l'haleine en procédant à un échantillonnage au hasard de la population à éprouver en utilisant une échelle allant de 1 à 9, le chiffre 5 indiquant un état neutre ou presque inodore, un chiffre inférieur indiquant une odeur progressivement désagréable et les chiffres supérieurs à 5 indiquant progressivement une odeur de plus en plus désagréable. L'étalon pour le chiffre 9 est l'odeur de la salive incubée.

Les résultats des essais indiquant que les collutoires parfumées sans réodorant réduisent l'odeur de l'haleine à des degrés différents, la menthe étant la plus efficace, le parfum 1 moins efficace et le jus d'orange le moins efficace. La qualité de l'odeur de l'haleine est encore améliorée lorsque l'on incorpore des quantités accrues d'alpha-ionone dans les collutoires. On a obtenu ces résultats en ajoutant l'alpha-ionone en concentrations de 100, 500 et 1000 parties par million.

Les exemples suivants sont illustratifs de modes de mise en oeuvre de la présente invention s'étant avérés particulièrement convenables pour l'obtention de résultats optimum en ce qui concerne l'amélioration de l'odeur de l'haleine par suite de l'utilisation de composés réodorants.

EXEMPLE 1

1. Glycérine USP	100,0 g
2. Solution de sorbitol USP	40,0 g
3. Tween 60 SD	6,0 g
4. Alcool SD 38-F	182,7 ml
5. Cyclamate de sodium NF	1,6 g
6. Poudre de saccharine sodique NF	0,16 g
7. Parfum	0,753 g
8. Alpha-ionone - super blanche	1,0 g
9. FD&C rouge n°2 (100% de colorant)	0,6 mg
10. FD&C jaune n° 6 (100% de colorant)	10,0 mg
11. Phosphate de sodium dibasique anhydre	1,1 g
12. Acide citrique anhydre, USP, granules fins	0,72 g
13. Eau purifiée USP	q.s.p. 1000,0 ml

35

Alcool SD 38F	
Acide borique, granules USP	1,5100 g
Menthol USP	0,5526 g
Essence de cassia synthétique	0,0945 g
Alcool USP	180 ml

Volume Total : 182,7 ml

Parfum I

Cassia

0,44176 g

Jus d'orange F-4521

0,31114 g

Essence de lavandin extra 30/32

0,00002 g

Parfum d'orange absolu

0,00002 g

Procédé de préparation

Etape :

- A. Ajouter 3 à 4 et mélanger. Ajouter 1 et 2. Continuer l'opération de mélange.
- B. Ajouter 7 et 8 à A, mélanger pendant 15 minutes.
- C. Amener B à 95% du volume final à l'aide de 12. Ajouter 5, 6, 11, et 12. Mélanger jusqu'à dissolution des matières solides et continuer le mélange jusqu'à obtention d'une solution limpide (environ 45 minutes).
- D. Amener C au volume à l'aide de 13, bien mélanger et abandonner pendant une nuit à la température ambiante.
- E. Filtrer.
- F. Ajouter 9 et 10 à E et mélanger de nouveau.

Le collutoire préparé conformément à la description ci-dessus est ensuite additionné de quantités d'alpha-ionone en tant que réodorant, s'élevant à 100, 500 et 1000 parties par million en poids de composition. Les collutoires ainsi obtenus ont été jugés plus efficaces en ce qui concerne l'amélioration de l'huile de divers sujets selon un jury ayant examiné les échantillons suivant la méthode organoleptique décrite précédemment. On a utilisé le collutoire seul ainsi que le collutoire additionné de diverses quantités de réodorant et aussi le collutoire ci-dessus mais dont le parfum dans une série a été remplacé par un parfum à la menthe et dans une autre série par le parfum du jus d'orange.

Les combinaisons évaluées sont comme suit :

1. Collutoire de l'exemple 1 + 100 ppm alpha-ionone

2. Collutoire de l'exemple 1 + 500 ppm alpha-ionone

3. Collutoire de l'exemple 1 + 1000 ppm alpha-ionone

Trois compositions comme sous 1', 2' et 3' sauf que l'on remplace le parfum de chacune d'entre elles par la menthe.

Trois compositions comme sous 1', 2' et 3' sauf que l'on remplace le parfum de chacune d'entre elles par le jus d'orange.

Trois compositions sans réodorant mais dans lesquelles on utilise le parfum I, la menthe et le jus d'orange.

L'évaluation qualitative de ces 12 combinaisons de bases de collutoire sans réodorant, avec 100 parties par million, 500 parties par million et 1000 parties par million du parfum I de l'exemple 1, du parfum à la menthe ou du jus d'orange se présente comme suit :

Le collutoire renfermant le parfum à la menthe et 1000 parties par million de réodorant constitue la combinaison présentant la plus forte diminution de mauvaise odeur, laquelle est suivie d'autres combinaisons en ordre décroissant :

5	- Parfum I	- 1000 parties par million de réodorant.
	- Parfum du jus d'orange	- 1000 parties par million de réodorant
	- Parfum I	- 500 parties par million de réodorant
10	- Parfum à la menthe	- 500 parties par million de réodorant
	- Parfum au jus d'orange	- 500 parties par million de réodorant
	- Parfum à la menthe	- sans réodorant
15	- Parfum du jus d'orange	- 100 parties par million de réodorant
	- Parfum I	- 100 parties par million de réodorant
	- Parfum à la menthe	- 100 parties par million de réodorant
20	- Parfum I	- sans réodorant
	- Parfum au jus d'orange	- sans réodorant

Il est évident, d'une façon générale, que l'action réodorante du composé s'accroît avec l'augmentation de la quantité présente et que divers parfums dans les compositions influencent également leurs capacités de masquage d'odeurs.

On a également constaté que les réodorants sont utiles en combinaison avec du chewing gum, avec de la menthe pressée et avec des formulations de bonbons en losanges. En général, le réodorant est incorporé dans ces formulations à l'état pur et non pas sous forme de solution diluée. On utilise l'alpha-ionone à l'état pur et non pas sous forme de solution diluée. On utilise l'alpha-ionone à l'état pur, et on a ainsi un liquide huileux que l'on combine facilement avec les constituants habituels de ces produits.

Toutes les quantités dans les exemples suivants sont données en parties en poids :

35	— chewing gum, Exemple 1	
	- base de gomme	20%
40	- Sucre	64%
	- sirop de maïs	15%
	- parfum	1%
	- composés réodorants	10-1000 parties/million

— Menthe pressée, Exemple 3

5	- Sucre	94,74%
	- Sirop de maïs	4%
	- Stéarate de magnésium	1%
	- Parfum	0,25%
	- Composés réodorants	10 à 1000 parties/million

— Bonbons en lésanées, Exemple 4

10	- Sucre	64%
	- Sirop de maïs	35%
	- Parfum	1%
	- Composés réodorants	10 à 1000 parties/million

Les composés réodorants ajoutés dans les gammes indiquées ne modifient pas sensiblement l'aspect physique du produit fini.

15 Les propriétés du composé réodorant ne sont pas altérées par les procédés de préparation de ces diverses compositions.

EXEMPLE V

On prépare une composition préférée de collutoire comme suit :

20	1. Glycérine USP	50,0000 g
	2. Solution de sorbitol USP	100,0000 g
	3. Alcool SD 388 pour collutoire réodorant W6680 75	250,2000 ml
	4. Poudre NF de saccharine sodique	1,2000 g
	5. Phosphate de sodium dibasique anhydre	0,1600 g
	6. Phosphate de sodium monobasique cristallin	1,2000 g
25	7. Tween 80 SD	15,0000 g
	8. Menthol USP	0,0040 g
	9. Imitation de rafraichissant oral (9/702559)	1,0000 g
	10. Parfum de collutoire V-30.278	1,0000 g
	11. Alpha-ionone	1,0000 g
30	12. FD&C bleu n°1 (100% par rapport au colorant)	0,0020 g
	13. DAC jaune n° 10 (100% par rapport au colorant)	0,0100 g
	14. Eau, déionisée USP q.s.p.	1,0000 L

— Alcool SD 388

35	1. Menthol USP	1,5960 g
	2. Essence de menthe poivrée USP	1,4000 g
	3. Alcool 95% USP	250,0000 ml

Procédé de préparation

- 5 A. Ajouter 7 à 3 et bien mélanger.
B. Ajouter 8, 9, 10 et 11 et bien mélanger.
C. Tout en mélangeant rapidement, ajouter lentement 14 à environ la moitié du volume final. Mélanger jusqu'à obtention d'une solution limpide,
10 D. Ajouter 1 et 2 à C et bien mélanger.
E. Ajouter 14 jusqu'au 2/3 du volume final. Bien mélanger.
F. Ajouter et dissoudre 4, 5 et 6 dans E,
15 G. q.s.p. au volume final avec 14. Mélanger de part en part.
H. Filtrer,
I. Déterminer le volume du filtrat.
J. Ajouter 12 sous forme d'une solution aqueuse à 0, 1% ajustée au volume du filtrat (théoriquement 210 ml/1000 ml).
20 K. Ajouter 13 sous forme d'une solution aqueuse à 1,0% ajustée au volume du filtrat (théoriquement 1,0 ml/1000 ml).
15 L. Mélanger de part en part.

20 Le collutoire ainsi obtenu est au moins équivalent à celui de l'exemple 1, renfermant le parfum à la menthe et 1000 ppm d'alpha-ionone, en ce qui concerne l'amélioration de l'haleine. Il présente un aspect vert clair et se caractérise par l'odeur et le goût de menthe épicée. Son goût est généralement agréable et il subsiste pendant un certain temps après son utilisation.

25 Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux exemples donnés ci-dessus, elle est susceptible de nombreuses autres variantes, accessibles à l'homme de l'art, suivant les applications envisagées et sans que l'on s'écarte pour cela de l'esprit de l'invention.

REVENDICATIONS

1.- Compositions ayant pour but de vaincre les mauvaises odeurs caractérisées en ce que l'efficacité des compositions classiques est améliorée d'une façon significative par l'addition à celles-ci d'une quantité mineure d'un ou plusieurs composés réodorants.

2.- Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que la quantité de réodorant présente, en poids, est comprise entre 10 et 2000 parties par million.

3.- Compositions selon la revendication 2, caractérisées en ce que le composé réodorant est un terpène sélectionné dans le groupe constitué par l'alpha-ionone, l'alpha-méthylionone, le citral, le formiate de géranyle et l'acétate de géranyle.

4.- Collutoires, parfums pour haleines, pâtes dentifrices et menthes, caractérisés en ce qu'ils contiennent un ou plusieurs composants réodorants consistant en terpènes sélectionnés dans le groupe constitué par l'alpha-ionone, l'alpha-méthylionone, le citral, le formiate de géranyle et l'acétate de géranyle.

5.- Collutoires, parfums pour haleines, pâtes dentifrices et menthes selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'ils contiennent 10 à 2000ppm, en poids, du ou des dits composants réodorants.